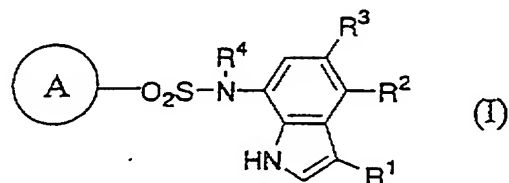




<p>(51) 国際特許分類 C07D 209/08, 209/30, 209/42, 401/12, 403/12, 409/12, A61K 31/404, 31/4439, 31/506, A61P 43/00, 35/00, 19/02, 27/02</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/50395</p> <p>(43) 国際公開日 2000年8月31日(31.08.00)</p>			
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01071</p> <p>(22) 国際出願日 2000年2月24日(24.02.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/49870 1999年2月26日(26.02.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)(JP/JP) 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 羽田 融(HANEDA, Toru)(JP/JP) 〒300-1216 茨城県牛久市神谷2-4-8 Ibaraki, (JP) 鶴岡明彦(TSURUOKA, Akihiko)(JP/JP) 〒305-0031 茨城県つくば市吾妻3-19-1-2-203 Ibaraki, (JP) 鎌田淳一(KAMATA, Junichi)(JP/JP) 〒305-0005 茨城県つくば市天久保2-23-5-306 Ibaraki, (JP) 岡部忠志(OKABE, Tadashi)(JP/JP) 〒300-0034 茨城県土浦市港町2-3-29-A201 Ibaraki, (JP) 高橋恵子(TAKAHASHI, Keiko)(JP/JP) 〒300-1222 茨城県牛久市南3-19-1-K-N1 Ibaraki, (JP) 奈良一誠(NARA, Kazumasa)(JP/JP) 〒305-0046 茨城県つくば市東2-15-1-201 Ibaraki, (JP) 濱岡進一(HAMAOKA, Shinichi)(JP/JP) 〒300-0048 茨城県土浦市田中3-1-6 メゾン・ド・桜105 Ibaraki, (JP)</p>	<p>上田教博(UEDA, Norihiro)(JP/JP) 〒305-0861 茨城県つくば市谷田部1077-140 Ibaraki, (JP) 大和隆志(OHWA, Takashi)(JP/JP) 〒305-0861 茨城県つくば市谷田部1144-303 Ibaraki, (JP) 若林利明(WAKABAYASHI, Toshiaki)(JP/JP) 〒305-0042 茨城県つくば市下広岡668-36 Ibaraki, (JP) 船橋泰博(FUNAHASHI, Yasuhiro)(JP/JP) 〒305-0821 茨城県つくば市春日3-4-5 Ibaraki, (JP) 仙波太郎(SEMBA, Taro)(JP/JP) 〒305-0024 茨城県つくば市倉掛851-1-202 Ibaraki, (JP) 畑 直子(HATA, Naoko)(JP/JP) 〒305-0035 茨城県つくば市松代1-14-11-405 Ibaraki, (JP) 山本裕之(YAMAMOTO, Yuji)(JP/JP) 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7-210 Ibaraki, (JP) 小澤陽一(OZAWA, Yoichi)(JP/JP) 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮4-1-28 Ibaraki, (JP) 塚原直子(TSUKAHARA, Naoko)(JP/JP) 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮4-4-24 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>				
<p>(54) Title: SULFONAMIDE-CONTAINING INDOLE COMPOUNDS</p> <p>(54) 発明の名称 スルホンアミド含有インドール化合物</p> <div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: right;"> <p>(I)</p> <table border="1"> <tr> <td>FP04-0275-000v0 -XX</td> </tr> <tr> <td>05.8.09</td> </tr> <tr> <td>SEARCH REPORT</td> </tr> </table> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Novel neovascularization inhibitors are constructed to provide antitumor agents which are superior in safety to conventional antitumor agents, are surely efficacious and can be administered over a prolonged period of time. Namely, indole compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof or hydrates of the same wherein R¹ represents hydrogen, etc.; R² and R³ are the same or different and each represents hydrogen, etc.; R⁴ represents hydrogen or lower (C₁₋₄) alkyl; and the ring A represents cyanophenyl, etc., provided that the following cases are excluded: the one where R¹, R² and R³ are all hydrogen atoms; the one where R² and R³ are both hydrogen atoms; and the one where the ring A is an aminosulfonylphenyl group and R¹ and R² are both halogen atoms; and provided that when the ring A is a cyanophenyl, 2-amino-5-pyridyl or 2-halogeno-5-pyridyl group and R¹ is a cyano group or a halogen atom, then at least one of R² and R³ is not hydrogen.</p>			FP04-0275-000v0 -XX	05.8.09	SEARCH REPORT
FP04-0275-000v0 -XX					
05.8.09					
SEARCH REPORT					

(57)要約

本発明は、新規な血管新生阻害剤を創出し、従来の抗腫瘍剤に比べ安全性が高く、効果の確実な長期投与可能な抗腫瘍剤を提供する。すなわち、下記一般式 (I) で表されるインドール化合物またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物を提供する。



式中、 R^1 は水素原子等を、 R^2 および R^3 は同一または相異なり水素原子等を、 R^4 は水素原子、C1～C4の低級アルキル基を、環Aはシアノフェニル基等を意味する。但し、 R^1 、 R^2 及び R^3 のすべてが水素原子である場合、 R^2 および R^3 が共に水素である場合、または環Aがアミノスルホニルフェニル基で R^1 及び R^2 がともにハロゲン原子である場合は除く。また、環Aがシアノフェニル基、2-アミノ-5-ピリジル基または2-ハロゲノ-5-ピリジル基で R^1 がシアノ基またはハロゲン原子である場合は、 R^2 および R^3 のうち少なくとも1つは水素でないものとする。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明細書

スルホンアミド含有インドール化合物

技術分野

本発明はスルホンアミド含有インドール化合物およびその血管新生阻害作用に関する。さらに詳しくは、血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤、癌転移抑制剤、糖尿病性網膜症治療剤、リウマチ性関節炎治療剤、血腫治療剤に関する。

従来技術

癌の増殖と血管新生とは密接な関係にあることが明らかとなってきた。すなわち、癌の部位に血管新生が生じない場合、癌は微小な状態 (dormant tumor) にとどまっている。しかし、血管新生が生じると腫瘍に血中の酸素や栄養分が補給され癌の増殖や転移が促進され臨床的に悪性となることがわかってきた。したがって、癌の血管新生を阻害すれば癌の増殖および転移が抑えられると考えられる。新生血管は宿主の内皮細胞や間質細胞から構成されるため、血管新生阻害剤のターゲットは癌細胞ではなく宿主のそれらの正常細胞となる。癌細胞を直接のターゲットとしないことは既存抗癌剤不応答の癌にも有効性が期待でき、さらに癌治療の大きな問題である耐性癌が生じる可能性も少ないと考えられる。また、血管新生は腫瘍特異的な現象であり、成熟個体では月経周期に伴う子宮内膜形成などに限られている。従って、既存抗癌剤に比べて副作用も少ないと考えられる。最近、前臨床に於いては血管新生阻害剤が移植癌モデルでの癌増殖を抑制さらには縮小させ得ること、耐性癌が生じないことが実験的に証明され、臨床では血管新生と乳癌、前立腺癌、肺癌、大腸癌など多くの固形癌の悪性化との相関が示されている。

癌組織では癌細胞の増殖とアポトーシスが絶えず起こっており、そのバラン

スで進行癌と dormant tumorが生じていることがわかってきた。血管新生阻害剤は癌細胞を直接的に死滅させるのではなく、栄養源を断つことによってバランスをアポトーシスに傾けdormantあるいは癌の縮小に導くので、長期間の治療により優れた効果（延命、再発抑止、転移抑制）を期待できる薬剤である。

いろいろな作用機序による血管新生阻害剤が臨床ステージにあるが、前臨床での抗腫瘍効果が不十分であることから臨床での有用性に疑問が持たれており、効果の確実な血管新生阻害剤が渴望されている。

また、網膜症あるいは炎症において血管新生が関与していることは知られている。網膜で血管が増殖すると視力が衰え、ひどくなると盲目になる。現在有効な治療薬はなく有効な治療薬が求められている。

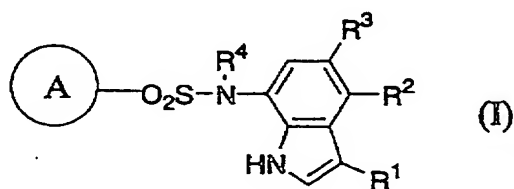
WO 9 3 0 1 1 8 2はインドール骨格を有する化合物の特異的チロシンキナーゼ阻害活性による抗腫瘍剤を開示しているが、これらはインドリールメチレン-2-インドリノン化合物であり本発明とは異なる。同様にWO 9 6 4 0 1 6はインドール骨格を有する化合物の特異的チロシンキナーゼ阻害活性による抗腫瘍剤を開示しているが、これらは2-インドリノン-3-メチレン誘導体であり本発明とは異なる。インドール骨格を有するスルホンアミド誘導体は特開平7-165708および特開平8-231505に開示されている。しかし、特開平7-165708に具体的に開示されている化合物でインドール環上にアリール（またはヘテロアリール）スルホニルアミノ基以外に2つの置換基を有する化合物は限られており、それらの置換基の組合せは、①3-Cl, 4-Cl、②3-Cl, 4-OCH₃、③3-Cl, 4-OH、④3-Cl, 4-CH₃、⑤3-Cl, 4-CNおよび⑥3-CN, 5-Brの6種だけである。(a) 3-CN, 4-CH₃、(b) 3-Cl, 5-Br、(c) 3-Cl, 4-Br、(d) 3-Br, 4-CH₃の組合せはない。4-ハロゲン置換体では4-Br誘導体は記載されているがスルホニル部分はp-ニトロフェニル誘導体だけである。また、特開平8-231505に開示されているインドール誘導体は3-ハロゲンまたは3-シアノー置換体だけである。これらの公開公報には血管新生阻害作用に関する記載は全く無く、それ

らを示唆する記載もない。

発明の開示

本発明の目的は、新規な血管新生阻害剤を創出し、従来の抗腫瘍剤に比べて安全性が高く、効果の確実な長期投与可能な抗腫瘍剤を提供することである。

本発明者は鋭意検討を重ね、下記的一般式で表されるスルホンアミド含有インドール化合物が所期の目的を達成することを見出し本発明を完成させた。すなわち、本発明は下記一般式（I）で表されるスルホンアミド含有インドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物である。



式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を、 R^2 および R^3 は同一または相異なり水素原子、C1～C4の低級アルキル基またはハロゲン原子を、 R^4 は水素原子、C1～C4の低級アルキル基を、環Aはシアノフェニル基、アミノスルホニルフェニル基、アミノピリジル基、アミノピリミジル基、ハロゲノピリジル基またはシアノチオフェニル基を意味する。但し、 R^1 、 R^2 および R^3 のすべてが水素原子である場合、 R^2 および R^3 が共に水素原子である場合、または環Aがアミノスルホニルフェニル基で R^1 および R^2 がともにハロゲン原子である場合は除く。また、環Aがシアノフェニル基、2-アミノ-5-ピリジル基または2-ハロゲノ-5-ピリジル基で R^1 がシアノ基またはハロゲン原子である場合は、 R^2 および R^3 のうち少なくとも1つは水素原子でないものとする。

本発明は、上記のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩ある

いはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与し、腫瘍、リウマチ性関節炎または糖尿病性網膜症の部位において血管新生を抑制することにより予防・治療に有効な疾患を予防・治療する方法である。

また、血管新生抑制剤が予防・治療に有効な疾患の予防・治療剤を製造するために上記のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を使用することである。

さらに上記のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする血管新生抑制剤、抗腫瘍剤、脾臓癌治療剤、大腸癌治療剤、胃癌治療剤、乳癌治療剤、前立腺癌治療剤、肺癌治療剤、卵巣癌治療剤、癌転移抑制剤、糖尿病性網膜症治療剤、リウマチ性関節炎治療剤または血管腫治療剤である。これらいずれかの薬剤を用いて予防・治療・改善する方法である。また、これらいずれかの薬剤を製造することに、上記化合物を用いる用途である。

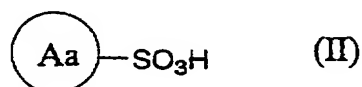
上記一般式 (I) において、ハロゲン原子とはフッ素原子、クロロ原子、ブロモ原子またはヨウ素原子を意味する。C 1 ~ C 4 の低級アルキル基とは直鎖または分枝上のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-プロピル基、*iso*-ブチル基、*tert*-ブチル基等を挙げることができる。

上記一般式 (I) で示されるインドール化合物は酸または塩基と塩を形成する場合もある。本発明はインドール化合物 (I) の塩も包含する。酸との塩としては、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩等の無機酸塩や酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げるができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などの無機塩、トリエチルアミン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩を挙げるができる。

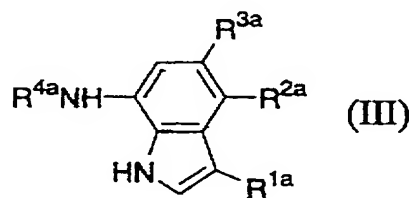
また、これら化合物または薬理学的に許容される塩の水和物はすべてが含まれることはいうまでもない。また、本発明化合物は強い血管新生抑制作用を示すが、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けて血管新生抑制作用を示す化合物をも包含する。またさらに、本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明化合物を生成する化合物をも包含する。

次に本発明化合物（I）は種々の方法によって製造することができるが、それらのうち代表的な方法を示せば、以下の通りである。

一般式（II）



（式中、A a環はシアノフェニル基、アミノスルホニルフェニル基、アミノピリジル基、アミノピリミジル基、ハロゲノピリジル基またはシアノチオフェニル基を意味する。）で表わされるスルホン酸またはその反応性誘導体と一般式（III）



（式中、R^{1a}は水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を、R^{2a}およびR^{3a}は同一または相異なって水素原子、C 1～C 4の低級アルキル基またはハロゲン原子を意味する。但し、R^{1a}、R^{2a}およびR^{3a}が全て水素原子の場合、またはR^{2a}およびR^{3a}が共に水素原子である場合は除く。）で表わされる化合物を反応させることにより製造することができる。

スルホン酸 (II) の反応性誘導体としては、例えばハロゲン化スルホニル、スルホン酸無水物、N-スルホニルイミダゾリドなどのような一般的によく利用される反応性誘導体を挙げることができるが、特に好適な例はハロゲン化スルホニルである。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、原料物質を溶解し、かつこれらと容易に反応しないものが望ましく、例えばピリジン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、エチルエーテル、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、あるいはこれらから選ばれた2種以上の混合溶媒などが利用され得る。また、本反応においてハロゲン化スルホニルを用いた場合の如く、反応の進行に伴い酸が遊離してくる場合には、適当な脱酸剤の存在下に行われるのが好ましいので、ピリジンのような塩基性溶媒の使用は特に好適である。中性溶媒を使用するときは、炭酸アルカリ、有機第3級アミンなどの塩基性物質を添加してもよい。勿論、使用し得る溶媒はここに挙げたものに限定されるものではない。一般に本反応は室温で進行するが、必要に応じて冷却または加熱してもよい。反応時間は通常10分～20時間であるが、原料化合物の種類、反応温度によって任意に選ばれる。

得られた生成物において、アミノ基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離のアミノ基を有するインドール化合物 (I) を得ることが可能である。

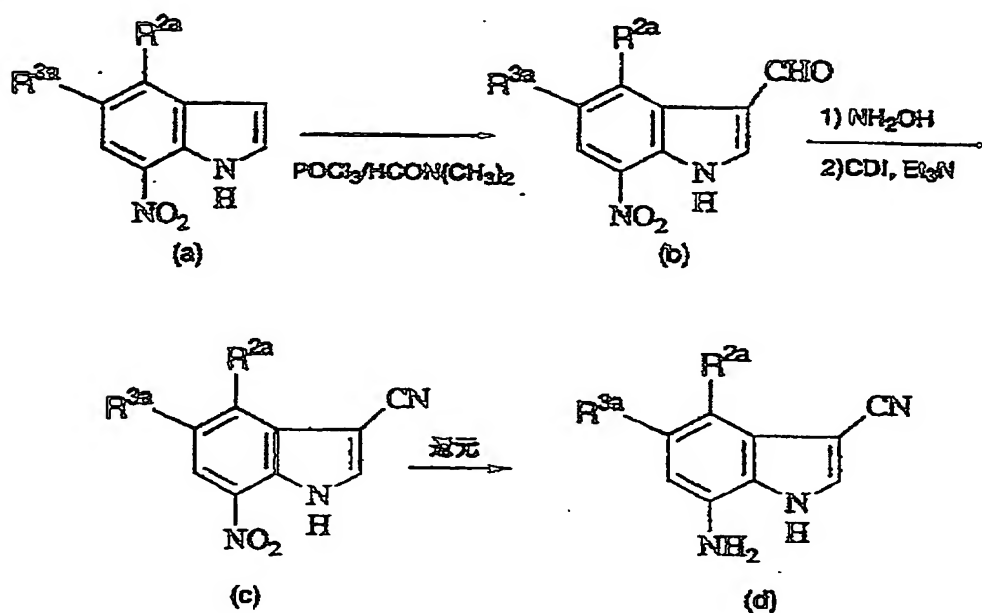
次に本発明に用いられる原料化合物 (II) およびその反応性誘導体ならびに (III) を製造する方法について説明する。

原料化合物 (II) およびその反応性誘導体には公知化合物および新規化合物が含まれる。新規化合物の場合、既に報告されている公知化合物の合成法を応用することにより、または、それらを組み合わせることにより製造することが可能である。例えば、新規スルホニルクロリドは Chem. Ber., 90, 841 (1957), J. Med. Chem., 6, 307 (1963), J. Chem. Soc. (c), 1968, 1265, Chem. Lett., 1992, 1483, J. Am. Chem. Soc., 59, 1837 (1937), J. Med. Chem., 23, 1376

(1980), J. Am. Chem. Soc., 70, 375 (1948), J. Am. Chem. Soc., 78, 2171 (1956)などに記載されている合成法を応用した方法により製造することができる。

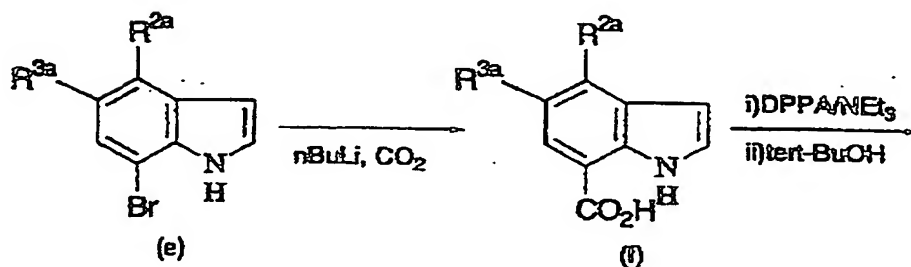
原料化合物 (III) の中、 R^{1a} および R^{3a} が水素原子で、 R^{2a} がハロゲン原子である場合は、公知の合成法により製造することが可能である。 R^{2a} および R^{3a} が同一または相異なり水素原子、C1～C4 低級アルキル基またはハロゲン原子で（共に水素原子の場合は除く）、 R^{1a} がシアノ基である場合は以下のようして製造される。

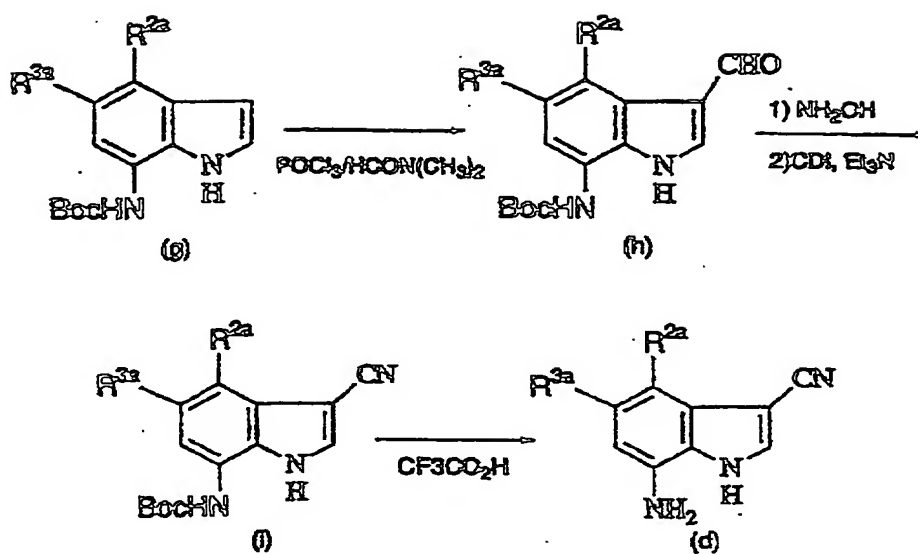
反応式 1



(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および R^{3a} は前記を意味する。)

反応式 2





(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および R^{3a} は前記を意味する。) DPPAはジフェニルホスホリルアジドを意味する。

R^{1a} がハロゲン原子である場合は上記反応式1および2における式(a)または式(g)を常法によりハロゲン化後、ニトロ基の還元あるいはアミノ基の保護基を脱離することにより製造される。

本発明化合物を医薬として使用する場合は、経口もしくは非経口的に投与される。投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与時期、投与間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり特に限定されない。静脈内投与の場合には1~2000mg、好ましくは1~1500mg、さらに好ましくは5~1000mg、経口投与の場合には通常成人1日あたり10~6000mg、好ましくは約50~4000mg、さらに好ましくは100~3000mgでありこれを通常1日1~3回に分けて投与する。

経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等とする。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ぶどう糖、ソルビッ

ト、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

注射剤を調製する場合には、必要により主薬にpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により、常法により凍結乾燥物とすることもある。

懸濁化剤としては、例えばメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げるができる。

また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム等を、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げるができる。

以下に薬理実験例により本化合物の効果を示す。

薬理実験例 1 血管新生阻害作用

ラット大動脈片をコラーゲン内にて培養した際に観察される新生血管に対す

る阻害度を血管新生阻害活性とした。すなわち、Sprague-Dawley系雄ラット（10～12週齢）より摘出した大動脈をハanks液で洗浄しながら周辺の脂肪組織を丁寧に除去する。大動脈を切開し2mm角の切片を作成した後、24ウェルプレート内へ内皮細胞面を上にして静置する。次に、500 μ lの中性化したタイプIコラーゲン（Cell Matrix Type I-A:新田ゼラチン）を各ウェルへ注ぎ、クリーンベンチ内で室温下約20分間放置してゲルを固まらせる。ゲルが固まったことを確認した後に500 μ lのMCDB131培地（クロレラ工業）を加え、CO₂インキュベーター（5%CO₂）で37℃下培養する。翌日、試験化合物を含む500 μ lのMCDB131培地と培養液を交換し、培養を続ける。3日後に再び試験化合物を含む500 μ lのMCDB131培地と交換し、試験化合物添加開始より7日目の時点で大動脈周囲に形成された毛細血管数を顕微鏡下に計測した。試験化合物含有溶液は10 μ g/mlを最高濃度として3倍希釈系列で調整した。

以下の式より抑制率を算出し、各試験化合物の50%抑制濃度（IC₅₀値）を求めた。

$$\text{抑制率 (\%)} = (C - T) / C \times 100$$

C：化合物無添加時の毛細血管数

T：化合物添加時の毛細血管数

表1

被験化合物 (実施例番号)	IC ₅₀ 値 (μ g/ml)
実施例1	0.08
実施例2	0.07
実施例3	0.10
実施例4	0.10
実施例5	0.15
実施例6	0.06
実施例7	0.42
実施例8	0.05
実施例9	0.05
実施例10	0.06

薬理実験例 2 内皮細胞増殖抑制作用

ペニシリン (100単位)、ストレプトマイシン (100 μ g/ml) を含むEGM培地 (三光純薬) で培養したヒト臍帯静脈由来内皮細胞 (HUVEC;三光純薬) を $0.8-1 \times 10^4$ cell/mlに調整し、96ウェルプレートに各100 μ lづつ分注する。CO₂インキュベーター (5%CO₂) で37℃下一晩培養した後、3倍系列に希釈した試験化合物を含む100 μ lのEGM培地を加えて3日間培養した。そして、その時の細胞数をMTT法にて測定した。すなわち、0.33% 3-(4,5-dimethylthiazole-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) を含むリン酸緩衝溶液 (PBS) を50 μ l添加して3-4時間培養を続ける。次に、培養上清を除去した後に100 μ lのジメチルスルホキシド (DMSO) を加えて細胞内に生成したホルマザンを溶解し、540 nmの波長での吸光度をプレートリーダー (コロナ電気株式会社) によって測定した。

以下の式より抑制率を算出し、各化合物の50%抑制濃度 (IC₅₀値) を求めた。

$$\text{抑制率 (\%)} = (C-T) / C \times 100$$

C : 化合物無添加時の吸光度

T : 化合物添加時の吸光度

表 2

被験化合物 (実施例番号)	IC ₅₀ 値 (μ g/ml)
実施例 1	0.10
実施例 2	0.12
実施例 3	0.62
実施例 4	1.3
実施例 5	0.98
実施例 6	1.2
実施例 7	0.98
実施例 8	0.49
実施例 9	1.6
実施例 10	0.38

薬理実験例 3 マウスB16メラノーマ細胞増殖抑制作用

10 % 牛胎児血清、ペニシリン (100単位/ml)、ストレプトマイシン (100 μ g/ml) を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM; 日水製薬株式会社) で培養したマウスB16メラノーマ細胞を 2×10^4 cell/ml に調整し、96 ウェルプレートに各100 μ l ずつ分注する。CO₂ インキュベーター (5 % CO₂) で 37℃ 下一晩培養した後、3 倍系列に希釈した試験化合物を含む100 μ l の上記培養液を加えて3日間培養し、その時の細胞数をMTT法にて測定した。尚、0.33 % MTT溶液の処理時間は1-2時間で行った。

以下の式より抑制率を算出し、各化合物の50 % 抑制濃度 (IC₅₀ 値) を求めた。

$$\text{抑制率 (\%)} = (C - T) / C \times 100$$

C : 化合物無添加時の吸光度

T : 化合物添加時の吸光度

表 3

被験化合物 (実施例番号)	IC ₅₀ 値 (μ g/ml)
実施例 1	10
実施例 2	15
実施例 3	21
実施例 4	19
実施例 5	8.8
実施例 6	6.5
実施例 7	7.5
実施例 8	19
実施例 9	8.4
実施例 10	23

薬理実験例 1 から明らかなように本発明化合物は明確な血管新生阻害作用を有する。薬理実験 2 と 3 から明らかなように本発明化合物は、内皮細胞に比べ B 16 メラノーマ細胞に対する増殖抑制作用は5-100倍弱く、血管内皮細胞に特

異的に作用している。

また、ヒト膀胱癌由来KP-1細胞株およびヒト大腸癌由来HCT116細胞株を用い、小柳等 (Cancer Res., 54, 1702 - 1706, 1994) の方法に準じて抗腫瘍効果の評価を行った。前記のヒト癌細胞 (5 x 10⁶ 個) を6ないし7週令のヌードマウス (KSN) の皮下に移植し、約100 mm³ の大きさになった時点より本発明化合物の投与を開始した。実験には薬剤未投与群は10匹、薬剤投与群は1用量5匹のマウスを使用し、50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kgの用量を1日2回連日経口投与し、投与開始日より22日目における腫瘍の大きさを薬剤未投与群と比較した。その結果、例えば、実施例1の化合物投与群ではヒト膀胱癌由来KP-1細胞株でそれぞれ、37%、30%、11%で、ヒト大腸癌由来HCT116細胞株では0.2%、0.3%、0.0%であった。実施例1の化合物は顕著な抗腫瘍効果を示した。

以上の結果から、本発明化合物は癌細胞を直接のターゲットとする殺細胞性の既存の抗腫瘍剤に比べ、有効性、安全性の面で優れた効果が期待できる。

上記実験例に見られるように本発明化合物は優れた血管新生阻害作用を有し、膀胱癌、大腸癌、胃癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、卵巣癌等の抗腫瘍剤として、また糖尿病製網膜症、リウマチ性関節炎、血腫の治療剤として有用である。

実施例

次に、本発明化合物の原料化合物の製造を示す製造例および発明化合物ついて実施例を挙げるが、本発明がこれらのみに限定されるものではないことは言うまでもない。

製造例1 ピルビン酸エチル N-(5-メチル-2-ニトロフェニル) ヒドラゾン

5-メチル-2-ニトロアニリン75.0g (493ミリモル) を水160mlと濃塩酸170mlの混液に加え攪拌した。これに亜硝酸ナトリウム36.0g (517ミリモル) の水溶液80mlを-20℃で滴下した。反応液を、2-メチルアセト酢酸エチルをエタノール100mlに溶解させ12N水酸化カリウム水溶液200mlを加えた液に、-20℃で、

攪拌下30分間で加えた。同温で30分間攪拌後、濃塩酸100mlを加え、生じた沈殿を濾取、水洗し、一晚減圧乾燥した。ジエチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、表題化合物130 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.29 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.16 (3H, s), 2.40 (3H, s), 4.25 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.91 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.63 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.69 (1H, s).

製造例 2 4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル

製造例1の化合物25.0 g (94.2ミリモル)のキシレン懸濁液(250ml)にポリリン酸100 gを加え、3時間加熱還流した。反応液に氷冷下で水80mlと酢酸エチル300mlを加え、不溶物を濾去し、酢酸エチル1.5 lで洗浄し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮乾固した。残渣にtert-ブチルメチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、表題化合物11.1 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.35 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.65 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.51 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 11.29 (1H, br s).

製造例 3 4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール-2-カルボン酸

製造例2の化合物11.0 g (44.3ミリモル)のテトラヒドロフラン溶液(150ml)に1 N水酸化ナトリウム水溶液150mlを加え、80℃で30分間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に氷冷下5 N塩酸40mlを加えてpH1に調整し、生じた沈殿を濾取、水洗した。沈殿をテトラヒドロフラン300mlに溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物9.60 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 2.62 (3H, s), 7.13 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.42 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 11.00 (1H, br s).

製造例 4 4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール

製造例 3 の化合物 9.58 g (43.5 ミリモル) を 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 60 ml に溶解し、塩基性炭酸銅 1.04 g (4.35 ミリモル) を加え、180℃ で 4 時間加熱攪拌した。反応液に氷冷下で酢酸エチル 120 ml を加え、不溶物を濾去し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 4.87 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.59 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8.4Hz), 7.48 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.4Hz), 11.86 (1H, br s).

製造例 5 3-ホルミル-4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール

ジメチルホルムアミド 12 ml (154 ミリモル) に窒素雰囲気下 0℃ でオキシ塩化リン 1.5 ml (16.1 ミリモル) を加え、同温で 20.5 時間攪拌した。製造例 4 の化合物 2.0 g (11.4 ミリモル) のジメチルホルムアミド溶液 (20 ml) を 0℃ で加え、90℃ で 21 時間加熱攪拌した。反応液に氷冷下で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 100 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮乾固した。残渣に tert-ブチルメチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、表題化合物 2.23 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.90 (3H, s), 7.21 (1H, d, J=8.4Hz), 8.11 (1H, d, J=8.4Hz), 8.39 (1H, s), 10.01 (1H, s), 12.71 (1H, br s).

製造例 6 3-シアノ-4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール

製造例 5 の化合物 2.21 g (10.8 ミリモル) をジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 900 mg (13.0 ミリモル) とピリジン 1.05 ml (13.0 ミリモル) を加えた。60℃ で 40 分間加熱攪拌後、反応液に氷冷下で 1,1'-カルボニルジイミダゾール (53.9 ミリモル) を加えた。60℃ でさらに 30 分間加熱攪拌後、反応液にトリエチルアミン 3.0 ml (21.5 ミリモル) を加え、同温でさらに 1 時間加熱攪拌した。反応混合液に氷冷下で氷水 50 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮

乾固した。残渣にtert-ブチルメチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、表題化合物1.95 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 2.78 (3H, s), 7.22 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.41 (1H, s), 12.76 (1H, br s).

製造例 7 7-ブロモ-4-メチル-1H-インドール

2-ブロモ-5-メチルニトロベンゼン65.0 g (301ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (300ml) に窒素雰囲気下 -60°C でビニルマグネシウムブロミド1.0M テトラヒドロフラン溶液 1 l (1モル) を攪拌下1時間で加えた。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。濾液を硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物35.5 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 2.42 (3H, s), 6.55 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.35 (1H, s), 11.24 (1H, br s).

製造例 8 4-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸

製造例 7 の化合物35.5 g (169ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (200ml) に窒素雰囲気下 -78°C でブチルリチウム1.6Mヘキサン溶液240ml (384ミリモル) を攪拌下加えた。氷冷下で40分間攪拌後、反応液に -50°C で二酸化炭素を通じ、そのまま15分間攪拌した。反応混合液に同温で水を加え、溶媒を減圧留去し、生じた沈殿を濾取、水洗した。沈殿をテトラヒドロフラン300mlに溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物25.9 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 2.51 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.31 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 10.99 (1H, br s), 12.79 (1H, br s).

製造例 9 7-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-メチル-1H-インドール

製造例 8 の化合物7.0 g (40.0ミリモル) をトルエン80mlに懸濁し、窒素雰囲気下でトリエチルアミン22ml (160ミリモル) とジフェニルホスホリルアジド 11.2ml (52ミリモル) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液にtert-ブタノー

ル8ml (84ミリモル) を加え、100℃で2.5時間加熱攪拌後、反応液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、0.1N塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮乾固した。残渣にジエチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、表題化合物7.87gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.48 (9H, s), 2.38 (3H, s), 6.37-6.44 (1H, m), 6.68 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22-7.31 (2H, m), 8.86 (1H, br s), 10.73 (1H, br s).

製造例 10 7-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノ-3-ホルミル-4-メチル-1H-インドール

ジメチルホルムアミド400ml (5.2モル) に窒素雰囲気下0℃でオキシ塩化リン40ml (429ミリモル) を加え、同温で25分間攪拌した。製造例9の化合物74.0g (300ミリモル) を0℃で加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合液に氷冷下で5N水酸化ナトリウム水溶液250mlを加えてpH8に調整し、テトラヒドロフラン、酢酸エチルと水を加えて有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、表題化合物53.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.50 (9H, s), 2.71 (3H, s), 6.90 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.32-7.41 (1H, m), 8.21 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.99 (1H, br s), 9.93 (1H, s), 11.88 (1H, br s).

製造例 11 7-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノ-3-シアノ-4-メチル-1H-インドール

製造例10の化合物4.43g (16.2ミリモル) をジメチルホルムアミド50mlに溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩1.35g (19.4ミリモル) とピリジン1.6ml (19.8ミリモル) を加えた。60℃で45分間加熱攪拌後、反応液に氷冷下で1.1'-カルボニルジイミダゾール (80.8ミリモル) を加えた。60℃でさらに30分間加熱攪拌後、反応液にトリエチルアミン4.5ml (32.3ミリモル) を加え、同温でさらに30分間加熱攪拌した。反応混合液に氷冷下で水を加え、酢酸エチルで抽出

した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物4.27 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.49 (9H, s), 2.60 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.34-7.42 (1H, m), 8.20 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 9.04 (1H, br s), 11.80 (1H, br s).

製造例 1 2 7-アミノ-3-シアノ-4-メチル-1H-インドール

製造例 6 の化合物12.6 g (62.6ミリモル) をテトラヒドロフラン100mlとメタノール100mlの混液に懸濁し、酸化白金430mg (1.87ミリモル) の存在下常温3気圧で水素添加した。触媒を濾別、濃縮乾固した後、残渣にtert-ブチルメチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、表題化合物10.7 gを得た。

製造例 1 1 の化合物50.5 g (186ミリモル) をジクロロメタン400mlに溶解し、窒素雰囲気下0℃でトリフルオロ酢酸210ml (2.76モル) を加え、室温で40分間攪拌した。反応液に-20℃で5 N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH 7に調整し、溶媒を留去後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、残渣にジエチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、表題化合物24.5 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 2.47 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.34 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.10 (1H, s), 11.70 (1H, br s).

製造例 1 3 3-シアノベンゼンスルホニルクロリド

3-シアノアニリン25.0 g (212ミリモル) を水200mlと濃塩酸250mlの混液に加え攪拌した。これに亜硝酸ナトリウム15.5 g (223ミリモル) の水溶液 (80ml) を-10℃で滴下した。反応液を二酸化イオウ飽和酢酸液 (二酸化硫黄を酢酸250mlに飽和させ、塩化第一銅2.1 gを加えた液) に氷冷、攪拌下加えた。1時間後反応液を氷水500mlに注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、表題化合物

16.0 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 7.55 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J=8.0, 1.2\text{Hz}$), 7.86-7.92 (2H, m).

製造例 14 4-スルファモイルベンゼンスルホニルクロリド

4-アミノベンゼンスルホンアミド25.0 g (145ミリモル) を水80mlと濃塩酸50mlの混液に加え攪拌した。これに亜硝酸ナトリウム10.5 g (152ミリモル) の水溶液 (20ml) を -13°C ~ -10°C で15分間で滴下した。10分後反応液を二酸化イオウ飽和混液 (二酸化硫黄を酢酸150mlと濃塩酸12.5mlの混液に飽和させ、塩化第一銅3.7 gを加えた液) に -30°C で攪拌下加えた。1時間後反応液に氷水を500ml加え、沈殿を濾取した。この沈殿をトルエン450mlと酢酸エチル150mlの混液に溶解し、不溶物を濾去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にトルエン100mlを加え、結晶を濾取し、表題化合物20.9 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 7.65-7.69 (2H, m), 7.71-7.78 (4H, m).

製造例 15 5-ブロモ-3-クロロ-7-ニトロ-1H-インドール

5-ブロモ-7-ニトロ-1H-インドール12.00 g (49.8ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (140ml) にジメチルホルムアミド1.4mlとN-クロロコハク酸イミド6.98 g (52.3ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物14.84 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 7.79 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.23 (1H, s), 12.32 (1H, br s).

製造例 16 7-アミノ-5-ブロモ-3-クロロ-1H-インドール塩酸塩

製造例 15 の化合物14.84 g (53.9ミリモル) のメタノール溶液 (250ml) に

濃塩酸70mlとスズ末31.97 g (269ミリモル)を加え、室温で80分間攪拌した。氷冷下5 N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH10に調整した後、生じた沈殿を濾去し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、7-アミノ-5-ブロモ-3-クロロ-1H-インドール14.35 gを得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液17mlを加えた。生じた沈殿を濾取、ヘキサンで洗浄し、表題化合物13.23 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.11 (3H, br s), 6.64 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 11.38 (1H, br s).

製造例 17 ピルビン酸エチル 2-(4-メチル-2-ニトロフェニル)ヒドラゾン

4-メチル-2-ニトロアニリン30.00 g (0.197モル)を水110mlに懸濁し、濃塩酸66mlを加えた。これに亜硝酸ナトリウム16.33 g (0.237モル)の水溶液(35ml)を10℃以下で滴下し、氷冷下40分間攪拌して、ジアゾニウム塩溶液を調製した。2-メチルアセト酢酸エチル28.43 g (0.197モル)をエタノール150mlと水300mlの混液に溶解し、氷冷水酸化カリウム53.36 g (0.808モル)の水溶液(120ml)を加えた。続いて同温で先に調製したジアゾニウム塩溶液を滴下し、氷冷下20分間攪拌した。濃塩酸を加えてpH 1に調整した後、生じた沈殿を濾取、水洗し、五酸化リン上で減圧乾燥し、表題化合物46.42 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.40 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.23 (3H, s), 2.36 (3H, s), 4.35 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 10.87 (1H, br s).

製造例 18 5-メチル-7-ニトロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル

製造例 17 の化合物15.92 g (60.0ミリモル)のキシレン溶液(320ml)にボリリン酸65.33 gを加え、一晚加熱還流した。水と酢酸エチルを加え、不溶物を濾去し、有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製

し、表題化合物7.32 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.34 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.47 (3H, s), 4.36 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.11 (1H, s), 11.25 (1H, br s).

製造例 19 5-メチル-7-ニトロ-1H-インドール

製造例 18 の化合物7.86 g (31.7ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (80ml) に氷冷下 1 N 水酸化ナトリウム水溶液150mlを加え、室温で3.5時間攪拌した。氷冷下 2 N 塩酸を加えて pH 1 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、5-メチル-7-ニトロ-1H-インドール-2-カルボン酸7.13 gを得た。これを1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン160mlに溶解し、塩基性炭酸銅716mg (3.24ミリモル) を加え、185℃で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、不溶物を濾去し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、表題化合物4.50 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 2.46 (3H, s), 6.62 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.87 (1H, s), 7.92 (1H, s), 11.77 (1H, br s).

製造例 20 3-ブロモ-5-メチル-7-ニトロ-1H-インドール

製造例 19 の化合物4.50 g (25.5ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (70ml) にジメチルホルムアミド0.7mlとN-ブロモコハク酸イミド4.78 g (26.9ミリモル) を加え、室温で70分間攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物6.53 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 2.50 (3H, s), 7.67 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.02 (1H, s), 12.10 (1H, br s).

製造例 21 7-アミノ-3-ブロモ-5-メチル-1H-インドール

製造例 20 の化合物6.76 g (26.5ミリモル) をメタノール150mlと水75mlの混

液に懸濁し、塩化アンモニウム11.34 g (212ミリモル) と鉄粉5.92 g (106ミリモル) を加えた。80℃で1時間攪拌した後、不溶物を濾去した。濾液に飽和重曹水を加えてpH 8に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物3.30 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 2.24 (3H, s), 5.08 (2H, br s), 6.20 (1H, s), 6.41 (1H, s), 7.35 (1H, s), 10.86 (1H, br s).

製造例 2 2 6-アミノ-3-ピリジンスルホニルクロリド

クロロスルホン酸123.8 g (1.06モル) に氷冷下2-アミノピリジン10.00 g (0.106モル) を少量ずつ加えた。これに塩化チオニル50.56 g (0.425モル) を加え、2.5時間加熱還流し、さらに150℃で7時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固した。残渣をエチルエーテルに懸濁し、不溶物を濾去した。濾液を濃縮乾固し、残渣をエチルエーテル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物6.58 gを得た。

製造例 2 3 4,7-ジブromo-1H-インドール

2,5-ジブromoニトロベンゼン62.0 g (0.224モル) から特開平7-165708の製造例1と同様にして表題化合物27.2 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 6.52 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 11.75 (1H, brs).

製造例 2 4 7-アミノ-4-bromo-1H-インドール塩酸塩

製造例23の化合物27.2 g (98.9ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (300 ml) に窒素雰囲気下-78℃でn-ブチルリチウム1.6Mヘキサン溶液186 ml (116.3ミリモル) を滴下し、ついで氷冷下で1時間攪拌した。-78℃に再び冷却後、ジフェニルホスホリルアジド28 ml (0.13ミリモル) を滴下し、-78℃で1

時間、ついで-40℃で1時間攪拌した。ナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムハイドライド3.4Mトルエン溶液150gを-40℃で加えた後、室温で1時間攪拌した。水120mlを加え、不溶物を濾取し、濾液をエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をエチルエーテルに溶かし4N-塩酸酢酸エチル溶液50mlを加え生じた沈殿を濾取し、表題化合物14.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 6.41-6.43 (1H, m), 6.80 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.54 (1H, t, $J=2.8$ Hz), 11.57 (1H, brs).

製造例 25 7-ブロモ-4-クロロ-1H-インドール

製造例23と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 6.60-6.61 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.53 (1H, t, $J=2.7$ Hz), 11.74 (1H, brs).

製造例 26 7-アミノ-4-クロロ-1H-インドール塩酸塩

製造例24と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 6.54-6.55 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.60 (1H, t, $J=2.7$ Hz), 11.82 (1H, brs).

製造例 27 5-ブロモ-2-チオフェンカルボキシアルデヒド

5-ジブロモチオフェン10.0g (41.3ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (80 ml) に窒素雰囲気下-78℃でn-ブチルリチウム1.6Mヘキサン溶液27.0 ml (43.4ミリモル) を滴下し、同温で10分間攪拌した。ついで同温にてジメチルホルムアミド3.5 ml (45.5ミリモル) を加え、20分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.1N 塩酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮乾固すると、表題化合物6.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 7.49 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 9.81 (1H, s).

製造例 28 5-ブロモ-2-チオフェンカルボニトリル

製造例 27 の化合物 8. 2 g (43.1 ミリモル) のジメチルホルムアミド溶液 (40 ml) にヒドロキシルアミン塩酸塩 3.3 g (51.7 ミリモル) とピリジン 4.1 g (51.7 ミリモル) を加え、室温で 30 分間攪拌した。ついで、氷冷下 1,1'-カルボニルジイミダゾール 34.9 g (215.5 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 0.1N 塩酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を 6.7 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) : 7.45 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=4.0$ Hz).

製造例 29 5-ベンジルチオ-2-チオフェンカルボニトリル

水素化ナトリウム 585 mg (13.4 ミリモル、55%油性) をジメチルスルホキサイド 10 ml に懸濁し、氷冷下ベンジルメルカプタン 1.4 g (11.2 ミリモル) を加え 10 分間攪拌した。ついで、製造例 14 の化合物 2.1 g (11.2 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を 1.51 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) : 4.26 (2H, s), 7.18 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.27-7.30 (5H, m), 7.83 (1H, d, $J=4.0$ Hz).

製造例 30 4-ブロモ-1H-インドールカルボン酸

製造例 8 と同様にして製造例 23 の化合物 51 g から表題化合物 34 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 6.51-6.52 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.48 (1H, t, $J=2.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8$ Hz), 11.4 (1H, brs), 13.2 (1H, brs).

製造例 31 7-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-ブロモ-1H-インドール

製造例 9 と同様にして製造例 30 の化合物 3.4 g から表題化合物 3.2 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.51 (9H, s), 6.38-6.39 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=8.0Hz), 7.44-7.46 (2H, m), 9.11 (1H, brs), 11.2 (1H, brs).

製造例 32 7-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-ブロモ-3-クロロ-1H-インドール

製造例 31 の化合物のテトラヒドロフラン-ジメチルホルムアミド溶液中で N-クロロコハク酸イミドと処理し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.50 (9H, s), 7.19 (1H, d, J=8.4Hz), 7.45 (1H, d, J=8.4Hz), 7.62 (1H, d, J=2.8Hz), 9.08 (1H, brs), 11.41 (1H, brs).

製造例 33 7-アミノ-4-ブロモ-3-クロロ-1H-インドール塩酸塩

製造例 32 の化合物 10.87 g (31.5 mmol) をメタノール (120 ml) に溶解し、濃塩酸 (20 ml) を加え 60℃ で 40 分間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、メタノールで 3 回共沸留去して得られた固体をエーテルで洗い、表題化合物 8.5 g を得た。

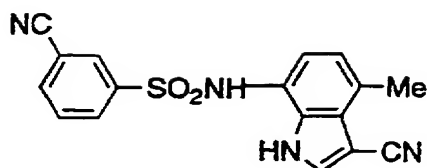
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 6.67 (1H, d, J=8.0Hz), 7.13 (1H, d, J=8.0Hz), 7.65 (1H, d, J=2.8Hz), 11.74 (1H, brs).

製造例 34 2-アミノ-5-ピリミジンスルホニルクロリド

クロロスルホン酸 21 ml (0.316 モル) を氷水中冷却し、攪拌下 2-アミノピリミジン 3 g (0.032 モル) を少量ずつ加えた。さらにチオニルクロリド 9.2 ml (0.126 モル) を加え、150℃ にて 70 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水にあげて酢酸エチルにて抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物を 1.7 g 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 5.97 (2H, broad), 8.83 (2H, s).

実施例 1 3-シアノ-N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

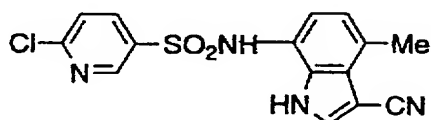


製造例 12 の化合物 2.00 g (11.7 ミリモル) をテトラヒドロフラン 60 ml に溶解し、ピリジン 4.0 ml (49.5 ミリモル) と製造例 13 の化合物 2.60 g (12.9 ミリモル) を加えた。室温で 16 時間攪拌後、2 N 塩酸を加えて pH 1-2 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 3.90 g を得た。

融点 : 220-221°C (エタノール-*n*-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 2.55 (3H, s), 6.50 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.77 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.71 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.05-8.13 (2H, m), 8.16 (1H, s), 10.11 (1H, br s), 12.01 (1H, br s).

実施例 2 6-クロロ-N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド



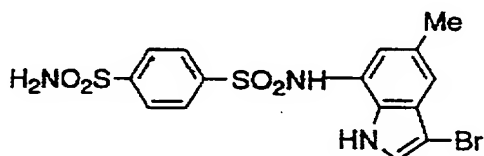
製造例 12 の化合物 700 mg (4.09 ミリモル) をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、ピリジン 1.3 ml (16.1 ミリモル) と 6-クロロ-3-ピリジンスルホンイルクロリド 950 mg (4.48 ミリモル) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、1 N 塩酸を加えて pH 1-2 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗

浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物1.16 gを得た。

融点：262-263℃（エタノール-*n*-ヘキサンから再結晶）

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) ; 2.57 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=7.6Hz), 6.82 (1H, d, J=7.6Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz), 8.01 (1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 8.17 (1H, d, J=2.8Hz), 8.60 (1H, d, J=2.4Hz), 10.21 (1H, br s), 12.03 (1H, br s).

実施例 3 N-(3-ブロモ-5-メチル-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイル
ベンゼンスルホンアミド

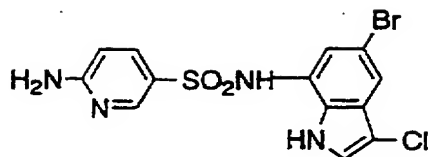


製造例 2 2 の化合物200mg (0.89ミリモル) をテトラヒドロフラン6 mlに溶解し、ピリジン0.3ml (3.71ミリモル) と製造例 1 4 の化合物300mg (1.17ミリモル) を加えた。室温で48時間攪拌後、1 N塩酸を加えてpH 1-2に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣にジエチルエーテルとヘキサンの混液を加えて結晶を濾取し、表題化合物387mgを得た。

融点：196-197℃（エタノール-*n*-ヘキサンから再結晶）

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) ; 2.24 (3H, s), 6.60 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.55 (2H, br s), 7.85-7.95 (4H, m), 10.13 (1H, br s), 11.01 (1H, br s).

実施例 4 6-アミノ-N-(5-ブロモ-3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジン
スルホンアミド

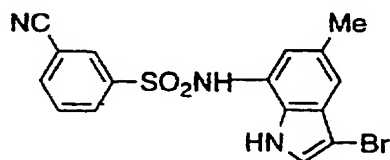


製造例 16 の化合物 1.00 g (3.55 ミリモル) をテトラヒドロフラン 25 ml に懸濁し、氷冷下ピリジン 0.86 ml (10.6 ミリモル) と製造例 8 の化合物 718 mg (3.73 ミリモル) を加えた。室温で 3 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 1.27 g を得た。融点：237℃ 付近から着色し始め、240-242℃ で分解（エタノール-水から再結晶）

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 6.37 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.94 (2H, br s), 6.97 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.54-7.57 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 9.94 (1H, br s), 11.17 (1H, br s).

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 6.59 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.00 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=9.2, 2.0\text{Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 10.20 (1H, br s), 11.37 (1H, br s).

実施例 5 N-(3-ブromo-5-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼン
スルホンアミド



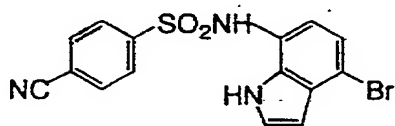
製造例 21 の化合物 260 mg (1.16 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (6 ml)

に氷冷下ピリジン0.19ml (2.35ミリモル) と 3-シアノベンゼンスルホニルクロリド280mg (1.39ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。0.2N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物360mgを得た。

融点：148℃付近から徐々に分解し始め、163-164℃で急速に分解（エタノール-n-ヘキサンから再結晶）

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.25 (3H, s), 6.54 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=2.8Hz), 7.71 (1H, t, J=7.6Hz), 7.93 (1H, d, J=7.6Hz), 8.07-8.11 (2H, m), 10.09 (1H, br s), 11.04 (1H, br s).

実施例 6 N-(4-ブロモ-1H-インドール-7-イル)-4-シアノベンゼンスルホンアミド

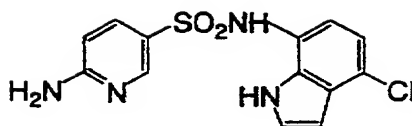


製造例 24 の化合物 700 mg (2.8ミリモル) と 4-シアノベンゼンスルホニルクロリド685 mg (3.4ミリモル) を実施例 1 と同様の操作を行い、表題化合物 686 mg を得た。

融点：214-216℃

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.35 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.53 (1H, d, J= 8.0 Hz), 7.04 (1H, d, J= 8.0 Hz), 7.41 (1H, t, J= 2.8 Hz), 7.85 (2H, d, J= 8.0 Hz), 8.00 (2H, d, J= 8.0 Hz), 10.24 (1H, br s), 11.19 (1H, br s).

実施例 7 6-アミノ-N-(4-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

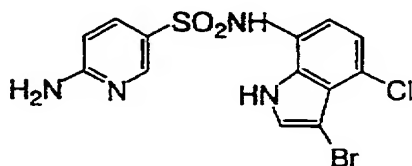


製造例 22 の化合物 1330 mg (6.4 ミリモル) と製造例 12 の化合物 1000 mg (4.9 ミリモル) を実施例 1 と同様の操作を行い、表題化合物 961 mg を得た。

融点：204-206℃

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) ; 6.38 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.43 (1H, t, J= 2.2 Hz), 6.77 (1H, d, J= 7.7 Hz), 6.86 (2H, br s), 7.42 (1H, t, J= 2.6 Hz), 7.56 (1H, dd, J= 2.6, 9.0 Hz), 8.14 (1H, d, J= 2.6 Hz), 9.70 (1H, br s), 11.07 (1H, br s).

実施例 8 6-アミノ-N-(3-ブromo-4-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミドおよび塩酸塩



実施例 7 の化合物 650 mg (2.0 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) にジメチルホルムアミド 1 ml と N-ブromoコハク酸イミド 359 mg (2.0 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。0.2 N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を 662 mg 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) ; 6.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.76 (1H, d, J= 8.4 Hz),

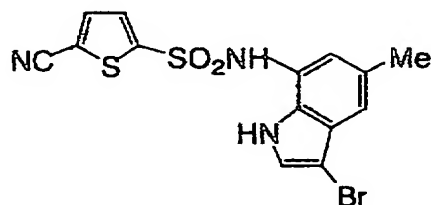
6.88 (2H, br s), 6.97 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.52-7.56 (2H, m) 8.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.68 (1H, br s), 11.44 (1H, br s).

得られた表題化合物 660 mg をアセトン 3 ml に溶かし、4N-塩酸酢酸エチル溶液 0.62 ml を加え生じた沈殿を濾取すると表題化合物の塩酸塩が 590 mg 得られた。

融点：267℃付近から徐々に分解

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.65 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 2.0, 9.0$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.00 (1H, br s), 11.67 (1H, br s).

実施例 9 N-(3-ブロモ-5-メチル-1H-インドール-7-イル)-5-シアノ-2-チオフ
エンスルホンアミド

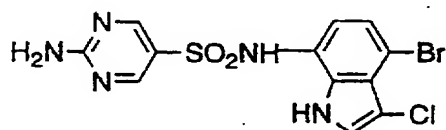


製造例 29 の化合物 1.3 g (5.6 ミリモル) の濃塩酸溶液 (15 ml) に、氷冷下塩素ガスを導入した。30 分間攪拌した後、反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣を製造例 22 の化合物 1.2 g (5.35 ミリモル) のピリジン溶液 (6 ml) に加え、室温で一晩攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を 1227 mg 得た。

融点：166-169℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.30 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 10.47 (1H, br s), 11.04 (1H, br s).

実施例 10 2-アミノ-N-(4-ブromo-3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-5-ピリ
ミジンスルホンアミド



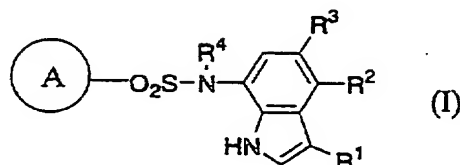
製造例 33 の化合物 712mg (2.52ミリモル) のピリジン溶液 5ml に製造例 34 の化合物 513mg (2.65ミリモル) を加え、15 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルとテトラヒドロフラン 10:1 の混合液にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物を 950mg 得た。

融点 : 285-289°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) : 6.75 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.65 (2H, s), 8.37 (2H, s), 9.82 (1H, s), 11.43 (1H, s).

請求の範囲

1. 一般式 (I) で表されるインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。



式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を、 R^2 および R^3 は同一または相異なり水素原子、 $C1 \sim C4$ の低級アルキル基またはハロゲン原子を、 R^4 は水素原子、 $C1 \sim C4$ の低級アルキル基を、環Aはシアノフェニル基、アミノスルホニルフェニル基、アミノピリジル基、アミノピリミジル基、ハロゲノピリジル基またはシアノチオフェニル基を意味する。但し、 R^1 、 R^2 および R^3 のすべてが水素原子である場合、 R^2 および R^3 が共に水素原子である場合、または環Aがアミノスルホニルフェニル基で R^1 および R^2 がともにハロゲン原子である場合は除く。また、環Aがシアノフェニル基、2-アミノ-5-ピリジル基または2-ハロゲノ-5-ピリジル基で R^1 がシアノ基またはハロゲン原子である場合は、 R^2 および R^3 のうち少なくとも1つは水素原子でないものとする。

2. R^1 、 R^2 および R^3 のうち2つは水素原子でない請求項1記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

3. 環Aがシアノフェニル基またはアミノスルホニルフェニル基である請求項1または2に記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

4. 環Aが2-アミノ-5-ピリジル基である請求項1または2に記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

5. 環Aが2-アミノ-5-ピリミジル基である請求項1または2に記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

6. 環Aが2-ハロゲノ-5-ピリミジル基である請求項1または2に記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

7. 環Aがシアノチオフェニル基である請求項1または2に記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

8. 環Aがシアノフェニル基である請求項1または2に記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

9. 次の化合物から選ばれる請求項1に記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

1) 3-シアノ-N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

2) 6-クロロ-N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

3) N-(3-ブromo-5-メチル-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド

4) 6-アミノ-N-(5-ブromo-3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

5) N-(3-ブromo-5-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド

6) N-(4-ブromo-1H-インドール-7-イル)-4-シアノベンゼンスルホンアミド

7) 6-アミノ-N-(4-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

8) 6-アミノ-N-(3-ブromo-4-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

9) N-(3-ブromo-5-メチル-1H-インドール-7-イル)-5-シアノ-2-チオフェンスルホンアミド

10) 2-アミノ-N-(4-ブromo-3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-5-ピリミジン
スルホンアミド

10. 次の化合物から選ばれる請求項1に記載のインドール化合物またはその
薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

1) 3-シアノ-N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホン
アミド

2) 6-クロロ-N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスル
ホンアミド

3) N-(3-ブromo-5-メチル-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼン
スルホンアミド

4) 6-アミノ-N-(5-ブromo-3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスル
ホンアミド

5) N-(3-ブromo-5-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホン
アミド

6) 6-アミノ-N-(3-ブromo-4-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスル
ホンアミド

7) N-(3-ブromo-5-メチル-1H-インドール-7-イル)-5-シアノ-2-チオフェンス
ルホンアミド

8) 2-アミノ-N-(4-ブromo-3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-5-ピリミジンス
ルホンアミド

11. 請求項1～10のいずれか一項に記載のインドール化合物またはその薬
理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする血管新生抑制
剤。

12. 血管新生抑制剤が予防・治療に有効な疾患の予防・治療剤を製造するた
めに請求項1～10のいずれか一項に記載のインドール化合物またはその薬理
学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を使用すること。

13. 請求項1～10のいずれか一項に記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする抗腫瘍剤。

14. 請求項1～10のいずれか一項に記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする膀胱癌治療剤。

15. 請求項1～10のいずれか一項に記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする大腸癌治療剤。

16. 請求項1～10のいずれか一項に記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする胃癌治療剤。

17. 請求項1～10のいずれか一項に記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする乳癌治療剤。

18. 請求項1～10のいずれか一項に記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする前立腺癌治療剤。

19. 請求項1～10のいずれか一項に記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする肺癌治療剤。

20. 請求項1～10のいずれか一項に記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする卵巣癌治療剤。

21. 請求項1～10のいずれか一項に記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする癌転移抑制剤。

22. 請求項1～10のいずれか一項に記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病性網膜症治療剤。

23. 請求項1～10のいずれか一項に記載のインドール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とするリウマチ性関節炎治療剤。

24. 請求項1～10のいずれか一項に記載のインドール化合物またはその薬

理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする血管腫治療剤。

25. 請求項1～10のいずれか一項に記載のインドール化合物またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与し、腫瘍、リウマチ性関節炎または糖尿病性網膜症の部位において血管新生を抑制することにより予防・治療に有効な疾患を予防・治療する方法。

26. 請求項1～10のいずれか一項に記載のインドール化合物またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物を抗腫瘍剤、膵臓癌治療剤、大腸癌治療剤、胃癌治療剤、乳癌治療剤、前立腺癌治療剤、肺癌治療剤、卵巣癌治療剤、癌転移抑制剤、糖尿病性網膜症治療剤、リウマチ性関節炎治療剤または血管腫治療剤を製造することに用いる用途。

27. 疾患が腫瘍、膵臓癌、大腸癌、胃癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、卵巣癌、癌転移、糖尿病性網膜症、リウマチ性関節炎または血管腫である請求項25に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01071

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D209/08, 30, 42, 401/12, 403/12, 409/12, A61K31/404, 4439, 506,
A61P43/00, 35/00, 19/02, 27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D209/08, 30, 42, 401/12, 403/12, 409/12, A61K31/404, 4439, 506,
A61P43/00, 35/00, 19/02, 27/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 95/07276, A1 (EISAI CO., LTD.), 16 March, 1995 (16.03.95), Full text, &JP, 7-165708, A &AU, 9476237, A &EP, 673937, A1 &HU, 71551, A &CN, 1114506, A &NO, 9501813, A &FI, 9502272, A &US, 5721246, A &AU, 9717785, A	1-24, 26
A	JP, 8-231505, A (EISAI CO., LTD.), 10 September, 1996 (10.09.96) (Family: none)	1-24, 26
A	JP, 9-316053, A (EISAI CO., LTD.), 09 December, 1997 (09.12.97) (Family: none)	1-24, 26
A	WO, 97/30706, A1 (EISAI CO., LTD.), 28 August, 1997 (28.08.97), &CA, 2247329, A &EP, 923932, A1	1-24, 26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 25 April, 2000 (25.04.00)	Date of mailing of the international search report 16.05.00
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01071

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 25,27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention described in claims 25,27 relates to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D209/08, 30, 42, 401/12, 403/12, 409/12, A61K31/404, 4439, 506, A61P43/00, 35/00, 19/02, 27/02		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D209/08, 30, 42, 401/12, 403/12, 409/12, A61K31/404, 4439, 506, A61P43/00, 35/00, 19/02, 27/02		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA, REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 95/07276, A1 (エーザイ株式会社), 16. 3 月. 1995 (16. 03. 95), 全文& JP, 7-165708, A&AU, 9476237, A& EP, 673937, A1&HU, 71551, A& CN, 1114506, A&NO, 9501813, A& FI, 9502272, A&US, 5721246, A& AU, 9717785, A	1-24, 26
A	JP, 8-231505, A (エーザイ株式会社), 10. 9月. 1996 (10. 09. 96) (ファミリーなし)	1-24, 26
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 25. 04. 00	国際調査報告の発送日 1 6.05.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	4P 9159

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 9-316053, A (エーザイ株式会社), 9. 12月. 1997 (09. 12. 97) (ファミリーなし)	1-24, 26
A	WO, 97/30706, A1 (エーザイ株式会社), 28. 8 月. 1997 (28. 08. 97) & CA, 2247329, A&EP, 923932, A1	1-24, 26

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 25, 27 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲25, 27に記載された発明は人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.